

PRESENTAZIONE

Gli esami ormonali ed i test funzionali su di essi basati costituiscono un pilastro fondamentale per la diagnostica delle malattie delle ghiandole endocrine.

Nell'ultimo decennio, la medicina di laboratorio ha compiuto passi da gigante in questo settore, sostituendo progressivamente con metodiche moderne ed apparecchiature automatizzate i classici dosaggi radioimmunologici, eguagliandone e talora migliorandone, sensibilità e precisione.

Rimane tuttavia, il grosso problema del rapporto costo/beneficio dei dosaggi ormonali che si è accentuato, proprio per la loro maggiore disponibilità, in quanto tali dosaggi vengono spesso richiesti a tappeto e senza un ragionato approccio diagnostico basato sul metodo e su specifiche competenze.

Il documento di seguito pubblicato è un primo tentativo di razionalizzare la domanda degli esami di funzionalità tiroidea, nella patologia endocrina più frequente, che è quella delle tireopatie.

Rimane inteso che le linee guida contenute in questo documento, anche se sono frutto di un'intensa esperienza specialistica e confortate dalla letteratura internazionale, non possono prescindere dall'approccio clinico al paziente da parte del medico e dall'eventuale supporto dell'Endocrinologo.

Corrado Betterle

Linee-guida per la diagnostica di laboratorio della funzione tiroidea

La presente raccomandazione è stata pensata per migliorare l'appropriatezza nella richiesta di esami di laboratorio attraverso un'iniziativa congiunta del Dipartimento Medicina di Laboratorio, del Dipartimento di Pediatria e dell'Unità Operativa di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova. E' anche espressione dei contenuti di una "Consensus Conference" tenutasi a Padova il 27 novembre 2004 con la partecipazione di alcuni tra i più noti specialisti e ricercatori a livello nazionale e di numerosi medici operanti nel territorio regionale. Dalla discussione è nato il presente documento che formalizza l'accordo raggiunto tra i convenuti, basato su prove, evidenze sperimentali e su opinioni consolidate.

Questa linea-guida ha la finalità di informare e indirizzare le scelte diagnostiche ma non intende sostituire la valutazione clinica complessiva e personalizzata del paziente.

Si riconoscono quattro principali situazioni:

- l'accertamento diagnostico su un paziente sintomatico;
- il monitoraggio di malattia o di un trattamento specifico;
- lo screening di popolazione apparentemente sana;
- la diagnostica in pazienti ospedalizzati.

Raccomandazioni generali preliminari

1. I test di laboratorio vanno richiesti solo in soggetti con storia o segni di disfunzione tiroidea o nelle condizioni cliniche appropriate, di seguito citate.
2. L'approccio diagnostico deve seguire algoritmi razionali per evitare sia informazioni fuorvianti che sprechi economici.
3. Patologie concomitanti possono avere effetti complessi sul livello ormonale: rinviare, se possibile, l'accertamento in condizioni di stabilità.
4. Il primo test raccomandato, nella gran parte dei casi, è la determinazione del TSH.
5. Se il TSH è alterato, combinare anche FT4 per verificare che la sua concentrazione concordi con il livello di TSH e completare eventualmente l'accertamento con autoanticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO).
6. FT3 fornisce informazioni di significato clinico in rare situazioni. Questa determinazione va riservata ai soli casi di forte sospetto di ipertiroidismo.

1. Accertamento diagnostico

Si riferisce all'attivazione di esami di laboratorio per un sospetto di disfunzione o malattia della tiroide, con la sola esclusione dei casi di ipertiroidismo o ipotiroidismo clinicamente evidenti.

In dettaglio i segni e i sintomi in presenza dei quali è appropriato iniziare un accertamento diagnostico di laboratorio con il solo dosaggio del TSH sono:

- Presenza di gozzo o noduli all'esame obiettivo
- Turbe del ritmo e della frequenza cardiaca
- Turbe psichiche senza giustificazione
- Abortività plurima
- Chirurgia o radioterapia al collo
- Ipercolesterolemia
- Iperprolattinemia
- Prima, durante e dopo il trattamento con Amiodarone, Litio, Interferone, Citochine.
- Nei pazienti con malattie autoimmuni (gastrite atrofica, anemia perniciosa, diabete mellito di tipo I, celiachia, vitiligo, alopecia, miastenia gravis, morbo di Addison, sindrome di Sjogren, sclerosi multipla, epatiti autopimmuni, cirrosi biliare primitiva, etc.)
- Pazienti con alterazioni cromosomiche (Turner, Klinefelter, Down etc.)
- Familiarità per malattie tiroidee o per malattie autoimmuni
- Almeno due delle seguenti alterazioni di laboratorio:
iposodiemia, anemia, aumento CPK o LDH, (ipotiroidismo)
ipercalemia, aumento ALP, aumento enzimi epatici (ipertiroidismo).

- Test di prima battuta: **TSH**.

Infatti il TSH è in grado di evidenziare, in pratica, tutti i casi di disfunzione, sia dell'ipotiroidismo che dell'ipertiroidismo, spesso anticipando la comparsa dei sintomi. La scelta dei test successivi a questa prima valutazione può seguire lo schema seguente:

Se TSH normale:		stop, o approfondimenti solo se persiste un fondato sospetto clinico
Se TSH tra 4 e 10:	→	eseguire FT4 se normale: ipotiroidismo "subclinico" se diminuito: ipotiroidismo clinico lieve se aumentato: vedi situazioni discordanti
>10:	→	eseguire FT4 se normale: ipotiroidismo "subclinico" o vedi situazioni discordanti se diminuito: ipotiroidismo conclamato se aumentato: vedi situazioni discordanti
Se TSH <0,02	→	eseguire FT4 se aumentato: ipertiroidismo conclamato se normale: FT3 (per diagnosi di tireotossicosi da T3) se diminuito: ipotiroidismo centrale o situazione discordante
tra 0.02 e 0.2	→	eseguire FT4 se aumentato: ipertiroidismo "subclinico" se diminuito: possibile ipotiroidismo centrale

Questo algoritmo viene automaticamente attivato dal Servizio di Medicina di Laboratorio con la richiesta del solo TSH, senza necessità di inviare il paziente per ulteriori prelievi di sangue.

Test per approfondimento diagnostico di laboratorio

La ricerca degli **anticorpi anti-TPO** è raccomandata in caso di TSH alterato o in presenza di un quadro ecografico compatibile con tiroidite autoimmune anche se il TSH è nei limiti di

norma (questo test non è automaticamente implementato nell'algoritmo dal Dipartimento di Medicina di Laboratorio).

Gli **anticorpi anti-tireoglobulina** vanno richiesti solo nel caso in cui gli anticorpi anti-TPO siano negativi, ma vi sia un sospetto di tireopatia autoimmune.

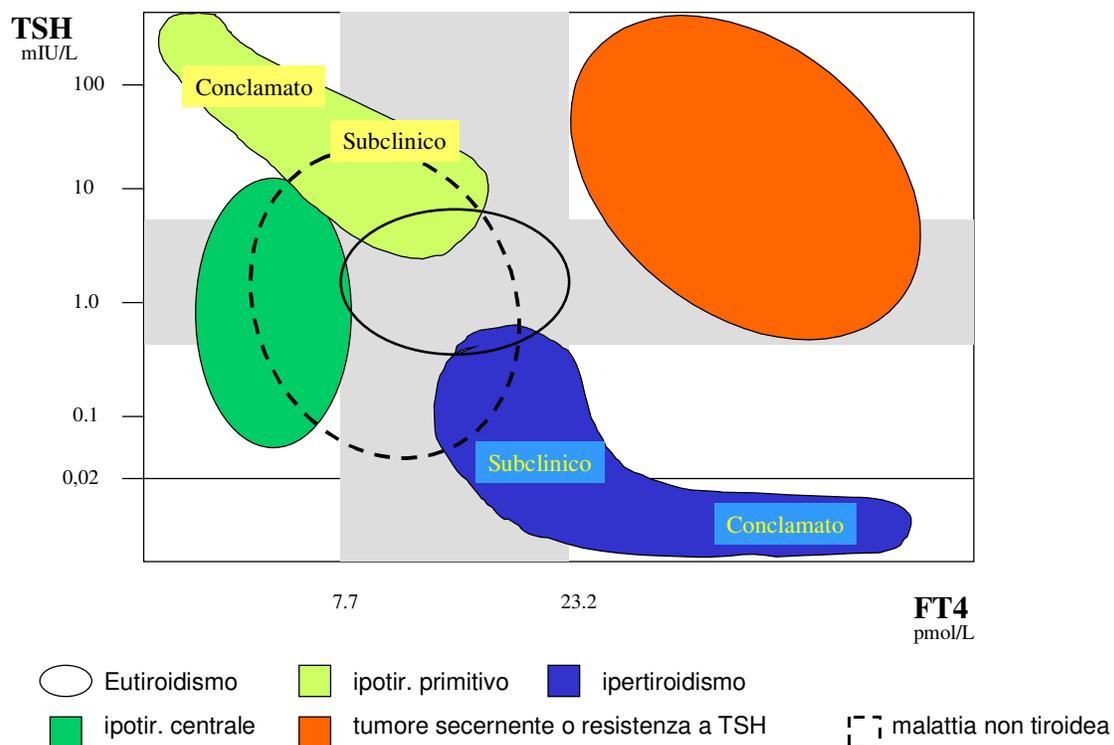
La determinazione degli **anticorpi anti-recettore del TSH (anti-R-TSH)** va sempre fatta: **a) nel morbo di Graves**, ed in particolare nelle donne che desiderano avere o iniziano una gravidanza (anche se in terapia sostitutiva adeguata) dopo essere state operate o trattate con ¹³¹I.

b) nei pazienti con ipotiroidismo primitivo grave (con TSH >10), ed in particolare nelle donne che desiderino avere o iniziano una gravidanza (anche se sono già in terapia sostitutiva adeguata).

Test da utilizzare solo in pazienti con segni clinici di ipertiroidismo clinico o subclinico o con ipotiroidismo primitivo grave con TSH >10.

Interpretazione dei risultati

Quale semplice schematismo può essere utile il seguente diagramma, integrato dalle informazioni riportate successivamente:



Attenzione alle disprotidemie:

alterazioni quantitative importanti delle proteine che trasportano gli ormoni tiroidei possono condizionare le determinazioni di FT3 e FT4, molto poco le determinazioni di TSH.

Farmaci che possono spiazzare T3 e T4 dalle proteine di trasporto, condizionando parzialmente la determinazione di FT3 e FT4:

- Fenitoina
- Carbamazepina
- Furosemide
- Eparine frazionate e non-frazionate

Principali farmaci che inibiscono la sintesi ipofisaria di TSH:

- Dopamina
- Glucocorticoidi

Situazioni di discordanza tra TSH e FT4

Sono tutte situazioni che non giustificano l'estensione del numero di test nella fase iniziale di accertamento:

- Nei pazienti affetti da patologie acute non tiroidee frequentemente vi è discordanza tra le concentrazioni degli ormoni: se possibile, rinviare la diagnostica.
- Altro caso comune è un'interferenza (ad esempio da anticorpi eterofili) o un'anomala affinità delle proteine di trasporto. Valutare un ricontrollo a distanza di tempo e richiedere al laboratorio un accertamento di interferenza.
- Sindromi da secrezione inappropriata di TSH, generalmente si manifestano come incremento di FT4 senza la soppressione del TSH.
- Tumori ipofisari secernenti TSH (<1% dei tumori ipofisari): mostrano scarsa risposta al TRH ed è documentabile la presenza di massa ipofisaria.
- Resistenza agli ormoni tiroidei per anomalia del recettore (mutazione stimata in 1:50.000 dei nati vivi): aumento consistente di FT3 e FT4 con TSH moderatamente aumentato che risponde al TRH.
- Prelievo eseguito nelle prime ore dopo la somministrazione della terapia sostitutiva.

2. Alcune situazioni particolari

Test tiroidei nel bambino

- L'asse ipotalamico-pituitario-tiroideo matura dall'infanzia fino alla pubertà.
- Il TSH è mediamente più elevato nel neonato e nel bambino rispetto all'adulto: utilizzare intervalli di riferimento specifici per l'età (comunicati nel referto) e riferirsi allo specialista pediatra.

<i>Età</i>	<i>TSH mU/L</i>	<i>FT4 pmol/L</i>
Neonato	1,3 – 19	10 – 22
3 giorni	1,1 – 17	22 – 49
<i>Infanzia</i>	0,4-5	8 – 20
adulto	0,2-4	9 – 22

Gravidanza

- E' raccomandato un controllo nel primo mese o comunque entro il primo trimestre con **TSH, FT4, anti-TPO**. Se i test risultano nella norma, non sono necessari ulteriori controlli.
- L'ipotiroidismo in gravidanza comporta rischi di perdita fetale e problemi di sviluppo intellettivo.
- Ac. anti-TPO ad alto titolo nel primo trimestre sono predittivi di tiroidite post-partum e di ipotiroidismo in gravidanza.
- I valori di FT3 e FT4 in gravidanza sono mediamente più elevati, ma metodo-dipendenti quale conseguenza della relativa ipoalbuminemia e dello stimolo della β -hCG.

Durante la gravidanza, con l'aumento dell'hCG, fino alla 12° settimana si riscontra nel 20% delle donne un lieve aumento di FT4 (che rimane nel range di norma) con un abbassamento del TSH (che tende verso i limiti inferiori di norma o talora può essere soppresso). Tale effetto è transitorio.

Le donne in gravidanza con anticorpi anti-TPO e normale funzione tiroidea che non assumono terapia ormonale sostitutiva devono essere controllate ogni 2 mesi mediante determinazione di TSH e FT4 in quanto possono andare incontro a ipotiroidismo (anche se in genere con il progredire della gravidanza gli autoanticorpi anti-TPO calano e il TSH si mantiene nella norma).

Dopo il parto devono essere controllati TSH ed eventualmente FT4 a **3, 6, 12 mesi** perché vi è il rischio di sviluppare la tiroidite post-partum.

Le donne in terapia con L-Tiroxina che rimangono gravide devono controllare la funzione tiroidea ogni 2 mesi ed in generale è necessario aumentare la terapia per mantenere il TSH a valori normali.

Ipopituitarismo

E' la sola condizione che rende inutilizzabile il TSH. In questi rari casi la determinazione di **FT4** può indicare lo stato funzionale della ghiandola.

Gozzo semplice o multinodulare

Il monitoraggio si avvale del **TSH**. Solo nel caso di riduzione del TSH è appropriato procedere al dosaggio del FT4. E' quindi una situazione riconducibile all'algoritmo di accertamento diagnostico standard.

3. Monitoraggio dei soggetti in trattamento

a) Terapia con Levotiroxina sostitutiva

- Il test idoneo all'adeguamento della dose da somministrare è il solo **TSH**

Questo a condizione che la terapia sia stabilizzata ovvero invariata da almeno 30 giorni. L'obiettivo è di mantenere il TSH all'interno dei valori di riferimento, o meglio tra 0,5 e 2,0. Il prelievo va eseguito a digiuno e prima dell'assunzione della terapia.

La frequenza dei controlli nel trattamento stabilizzato è raccomandata una volta l'anno, a meno che non subentrino situazioni in grado di modificare la terapia (gravidanza, terapie

con estroprogestinici, antiacidi, calcio, variazioni ponderali e di altezza (nei bambini) o enteropatie che possano interferire con l'assorbimento del farmaco.
Nel caso di ipotiroidismo centrale il monitoraggio della terapia si basa sul dosaggio di **FT4**, con obiettivo il terzo superiore dell'intervallo di riferimento. Il paziente va avvertito di rinviare la dose a prelievo avvenuto.

b) Terapia con Levotiroxina per sopprimere il TSH

In caso di trattamento per carcinoma differenziato (papillare e follicolare) della tiroide o di gozzo l'obiettivo è mantenere il **TSH** al di sotto di 0,1 mIU/L e FT4 nell'intervallo di norma.

- Monitorare il **TSH**
- Determinare anche **FT4** per evitare un ipertiroidismo iatrogeno.

c) Tiroidite autoimmune.

Nel monitoraggio di una tiroidite autoimmune, si raccomanda di non ripetere la titolazione degli anticorpi in quanto non correla con l'andamento della malattia.

- E' raccomandato il monitoraggio con il solo **TSH**.

Uno screening allargato degli autoanticorpi (in particolare per stomaco, transglutaminasi e altri autoanticorpi in base al sospetto clinico e alla storia familiare) è indicato nella fase diagnostica iniziale.

d) Trattamento dell'ipertiroidismo.

- E' raccomandato il monitoraggio con **FT4 e TSH**

L'obiettivo è di normalizzare il livello di entrambi gli ormoni. Il dosaggio di FT3 è riservato ai casi di TSH diminuito con FT4 normale per documentare un'eventuale T3 tireotossicosi. Va anche presa in considerazione, nei casi risultati positivi all'esordio, un controllo degli anticorpi **anti-recettore del TSH** prima della sospensione della terapia.

e) Pazienti in terapia con Amiodarone.

Un'alterata funzione tiroidea è riscontrabile nel 15-20% dei soggetti trattati. Prima di iniziare il trattamento deve essere studiata la funzione tiroidea (con TSH e anti-TPO), in particolare per escludere una tiroidite autoimmune subclinica. Il monitoraggio è raccomandato ogni 4 mesi, con il:

- dosaggio del **TSH**

In caso di alterazione del TSH, determinare anche **FT4 e FT3**.

f) Pazienti in terapia con Litio.

L'insorgenza di un iper- o di un ipo-tiroidismo è documentabile nel 10% dei soggetti trattati, in particolare se portatori di anticorpi anti-tiroide. Prima di iniziare il trattamento è raccomandato ricercare gli anticorpi **anti-TPO**.

- Il controllo periodico dei soggetti trattati si avvale del dosaggio del **TSH** ogni 4 mesi.

g) Pazienti in terapia con Interferone o Citochine

Vedi terapia con Litio.

Screening

Si intende per screening l'applicazione generalizzata di un test a popolazione sana con finalità preventive.

Lo screening viene attivato solo con lo scopo di evidenziare l'ipotiroidismo. La prevalenza nella popolazione dell'ipertiroidismo è troppo bassa per giustificare programmi di massa.

Su quali soggetti?

1) Vi è evidenza di utilità per il programma di screening nel neonato.

2) Raccomandazioni di società scientifiche avevano proposto controlli periodici anche per soggetti sani. Nel 2004 un documento della National Academy of Family Physicians ha al contrario affermato che non vi sono evidenze pro o contro lo screening generalizzato. Si esprime qui un parere negativo a programmi di massa, visto che le condizioni elencate nel capitolo "accertamento diagnostico" identificano con maggiore appropriatezza i pazienti da sottoporre ad esame.

Diagnostica in pazienti ricoverati

Con un certo schematismo possiamo riconoscere due principali situazioni cliniche:

- paziente sintomatico per la presenza di tireopatia in corso di accertamento;
- malattia non tiroidea nel corso della quale si vuole identificare una concomitante disfunzione tiroidea.

Nella pratica, la prima condizione pura si verifica raramente. Vengono quindi fornite alcune raccomandazioni specifiche, rinviando ai paragrafi "Accertamento diagnostico" e "Interpretazione dei risultati" le informazioni per meglio inquadrare i singoli casi clinici.

Raccomandazioni generali specifiche

1. Patologie concomitanti e alcune terapie farmacologiche possono avere effetti complessi sul livello di ormoni: rinviare, se possibile, l'accertamento in condizioni di stabilità.
2. I test di laboratorio vanno richiesti solo a soggetti con storia o segni di disfunzione tiroidea.
3. Il primo test raccomandato è il solo TSH (se non è somministrata dopamina).
4. Se il TSH è alterato, combinare anche la FT4 per verificare che concordi con il livello di TSH e completare l'accertamento con anti-TPO.
5. Il dosaggio di FT3 va riservato ai soli casi di forte sospetto di ipertiroidismo nei quali la FT4 sia risultato normale.

Altri test utilizzati nella diagnostica

Tireoglobulina.

E' la proteina di deposito sintetizzata dal tireocita. La tireoglobulina è presente in circolo nel soggetto normale ed aumenta in tutte le patologie tiroidee benigne nodulari e iperfunzionanti, in caso di traumi, manovre chirurgiche, agoaspirato, infiammazione, stimoli secretivi (da parte del TSH, β hCG, Anticorpi anti-recettore).

Si raccomanda pertanto di non richiedere il test al di fuori del monitoraggio di neoplasia (carcinoma papillifero o follicolare) già operata.

Ha anche una applicazione nella diagnosi di ipotiroidismo neonatale da agenesia tiroidea.

Quando si richiede il dosaggio della tireoglobulina si raccomanda di richiedere contestualmente gli anticorpi anti-tireoglobulina perchè, se presenti, interferiscono nel dosaggio.

Calcitonina.

Prodotta dalle cellule C della tiroide. Marcatore ad alta specificità per il carcinoma midollare, utilizzando il cut-off suggerito dal laboratorio. E' uno dei pochi marcatori di malattia utilizzabili in fase diagnostica, oltre che nel follow-up e nello screening dei familiari.

Aumenti moderati sono possibili in caso di svariate malattie della tiroide (in particolare tiroidite cronica e gozzo multinodulare).

Può essere determinato in condizioni basali e dopo stimolazione con Pentagastrina.

CEA.

Marcatore aspecifico, riscontrato elevato in molti pazienti con carcinoma midollare della tiroide in fase pre-operatoria e post-chirurgica in presenza di metastasi. Marcatore di scarso significato nel carcinoma differenziato della tiroide.

Ioduria.

A scopo diagnostico è utile per:

1. riconoscere le forme di ipertiroidismo da eccesso di iodio e nei trattamenti con amiodarone;
2. in occasione di scintigrafie tiroidee standard per chiarire il motivo di una mancata captazione;
3. la diagnosi di forme factitiae;
4. nei programmi epidemiologici per individuare le aree iodopeniche.

Caratteristiche di qualità del laboratorio

E' raccomandata l'esecuzione dell'accertamento di patologie tiroidee presso laboratori clinici che garantiscano le seguenti prestazioni (specifiche di qualità):

- Sistema qualità ed in particolare controllo interno e verifica esterna della qualità dei risultati.
- Impiego di un metodo per il TSH con sensibilità \leq a 0,02 mIU/L
- FT4 con scostamento max 2,4%, imprecisione max CV 4,8%
- FT3 con scostamento max 2%, imprecisione max CV 4%
- TSH con scostamento max 5,2%, imprecisione max CV 10.3%

(secondo le specifiche della National Academy of Clinical Biochemistry).

Monitoraggio dell'utilizzazione

Lo stato attuale dell'utilizzazione dei test diagnostici in questo campo mostra una prevalenza assoluta della richiesta dei 3 ormoni (FT3, FT4, TSH) in tutte le situazioni, nonché dell'associazione degli anti-TPO con anti-tireoglobulina sotto la sigla ATA.

Pertanto si possono considerare buoni indicatori di applicazione i rapporti FT3/TSH, FT3/TSH e anti-TPO/anti-TG.

Il Servizio di Medicina di Laboratorio si impegna a monitorare i suddetti indicatori fornendo informazioni riepilogative dettagliate a fronte di richieste pertinenti e motivate dei colleghi medici.

Padova, Gennaio 2006